＊＊2015年1月改訂（第13版）
＊2012年12月改訂

日本標準商品分類番号
871119

承認番号	21300AMY00077
薬価収載	2001年6月
販売開始	2001年6月

劇薬、習慣性医薬品：注意－習慣性あり
処方箋医薬品：
注意－医師等の処方箋により使用すること

全身麻酔・鎮静用剤

1%ディプリバン®注-キット

プロポフォール注射剤
1%Diprivan® Injection-kit

貯　　法	凍結を避けて25℃以下保存
使用期限	組箱に表示の使用期限内に使用すること
注　　意	一度凍結したものは使用しないこと

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊産婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3. 小児（集中治療における人工呼吸中の鎮静）（「小児等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	1%ディプリバン注ーキット
成分・含量（1mL中）	プロポフォール10mg
添加物（1mL中）	ダイズ油　100mg 濃グリセリン　22.5mg 精製卵黄レシチン　12mg エデト酸ナトリウム水和物　0.055mg pH調整剤　適量

2. 性状

販売名	1%ディプリバン注ーキット
剤形	乳濁性注射液
色及びにおい	白色の乳濁液で、特異なにおいがある
pH	7.0～8.5
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1

【効能・効果】

全身麻酔の導入及び維持
集中治療における人工呼吸中の鎮静

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

［全身麻酔の導入及び維持の場合］

1. 1%ディプリバン注ーキット（プレフィルドシリンジ）は、投与速度（mL/kg/時（プロポフォールとしてmg/kg/時））の変更により麻酔深度を調節する投与方法と、プロポフォールの目標血中濃度（μg/mL）の変更により麻酔深度を調節するディプリフューザーTCI（Target Controlled Infusion）機能を用いる投与方法で投与することができる。ディプリフューザーTCI機能を用いて投与する場合、ディプリフューザーTCIモジュールが組込まれた市販のシリンジポンプを使用すること。
2. 1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）は、ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法に使用することはできない。
3. ディプリフューザーTCI機能は、プレフィルドシリンジからの本剤の投与を記憶し、これを基に逐次血中濃度の計算を行い、投与速度を制御するので、血中濃度を正しく予測し、過量投与を防止するために、以下の点に注意すること。
   (1) 本剤の投与開始後、ディプリフューザーTCI機能を用いる方法に切り替えて投与しないこと。
   (2) 本剤を投与終了後数時間のうちに、ディプリフューザーTCI機能を用いて投与しないこと。
   (3) ディプリフューザーTCI機能を使用中にポンプの電源をオフにした患者に、ディプリフューザーTCI機能を用いて再投与しないこと。
   (4) ディプリフューザーTCI機能を用いて本剤を投与中の患者に、他の注入経路から本剤を投与しないこと。

［集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合］

ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法は使用しないこと。［ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法は、全身麻酔の導入及び維持における成人の臨床試験成績に基づいて設定されている。］

【用法・用量】

1. **全身麻酔の導入及び維持**

(1) **ディプリフューザーTCI機能を用いない投与方法**

1) **導　入**

通常、成人には本剤を0.05mL/kg/10秒（プロポフォールとして0.5mg/kg/10秒）の速度で、患者の全身状態を観察しながら、就眠が得られるまで静脈内に投与する。なお、ASAⅢ及びⅣの患者には、より緩徐に投与する。
通常、成人には本剤0.20～0.25mL/kg（プロポフォールとして2.0～2.5mg/kg）で就眠が得られる。高齢者においては、より少量で就眠が得られる場合がある。就眠後は必要に応じて適宜追加投与する。

2) **維　持**

通常、酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスと併用し、本剤を静脈内に投与する。適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節する。通常、成人には、本剤0.4～1.0mL/kg/時（プロポフォールとして4～10mg/kg/時）の投与速度で適切な麻酔深度が得られる。
また、鎮痛剤（麻薬性鎮痛剤、局所麻酔剤等）を併用すること。
なお、局所麻酔剤併用時には通常より低用量で適切な麻酔深度が得られる。

(2) **ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法**

1) **導　入**

通常、成人にはプロポフォールの目標血中濃度3.0μg/mLで静脈内に投与を開始し、投与開始3分後に就眠が得られない場合には1分毎に1.0～2.0μg/mLずつ目標血中濃度を上げる。
通常、目標血中濃度3.0～6.0μg/mL、投与開始後1～3分で就眠が得られる。
高齢者、ASAⅢ及びⅣの患者には、より低い目標血中濃度で投与を開始すること。

2) **維　持**

通常、酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスと併用し、本剤を静脈内に投与する。適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、目標血中濃度を調節する。通常、成人には、目標血中濃度2.0～5.0μg/mLで適切な麻酔深度が得られる。
また、鎮痛剤（麻薬性鎮痛剤、局所麻酔剤等）を併用すること。

2. **集中治療における人工呼吸中の鎮静**

成人（高齢者を含む）には本剤を0.03mL/kg/時（プロポフォールとして0.3mg/kg/時）の投与速度で、持続注入にて静脈内に投与を開始し、適切な鎮静深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節する。
通常、成人には本剤0.03～0.30mL/kg/時（プロポフォールとして0.3～3.0mg/kg/時）の投与速度で適切な鎮静深度が得られる。
なお、疾患の種類、症状の程度を考慮し、必要とする鎮静深度に応じて投与速度を増減すること。また、必要に応じて鎮痛剤を併用すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

［全身麻酔の導入及び維持の場合］

1. ディプリフューザーTCI機能を用いない投与方法

維持における使用例

導入後の時間	0～10分	10～20分	20～30分	30分～
投与速度	1.0mL/kg/時（プロポフォールとして10mg/kg/時）	0.8mL/kg/時（プロポフォールとして8mg/kg/時）	0.6mL/kg/時（プロポフォールとして6mg/kg/時）	全身状態をみながら調節する。

2. ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法
本剤の血中濃度は個体差が大きく、患者別の調節が必要であるため、ディプリフューザーTCI機能を用いる場合においても、設定した目標血中濃度のみに依存せず、一般の全身麻酔剤と同様に、麻酔開始より患者が完全に覚醒するまで、麻酔技術に熟練した医師が、専任で患者の全身状態を注意深く監視し、患者の状態に応じて対応を行うこと。

使用例

時間	就眠まで	就眠後
目標血中濃度	3.0μg/mL （3分後に就眠が得られない場合1分毎に1.0～2.0μg/mLずつ目標血中濃度を上げる。）	2.0～5.0μg/mL （全身状態を観察しながら適宜増減）

［集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合］
1. 本剤は、持続注入により投与すること。急速投与を行わないこと。
2. 本剤は、通常、7日を超えて投与しないこと。ただし、鎮静効果が認められ、7日を超えて本剤投与による鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。

使用例

時間	0～5分	5分～
投与速度	0.03mL/kg/時	0.03～0.30mL/kg/時 （全身状態を観察しながら適宜増減）

【使用上の注意】

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
   (1) ASAⅢ、Ⅳの患者及び衰弱患者［無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制が起こるおそれがあるので例えば、導入時の投与速度を約1/2、すなわち本剤約0.025mL/kg/10秒に減速するか、又は通常より低い目標血中濃度で投与を開始すること。］
   (2) 循環器障害、呼吸器障害、腎障害、肝障害及び循環血液量減少のある患者［無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制や覚醒遅延が起こるおそれがあるので患者の全身状態を慎重に観察しながら、投与量や投与速度又は目標血中濃度に注意する。］
   (3) てんかん発作の既往歴のある患者［痙攣があらわれることがある。］
   (4) 薬物依存の既往歴のある患者
   (5) 薬物過敏症の既往歴のある患者
   (6) 脂質代謝障害の患者又は脂肪乳剤投与中の患者［本剤1.0mLあたり約0.1gの脂質を含有する。血中脂質濃度が上昇する可能性があるので、血中脂質が過剰になるおそれのある患者については、血中脂質をモニターし本剤又は併用中の脂肪乳剤の投与量を調節すること。］
   (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項、「薬物動態」の項参照）
2. **重要な基本的注意**
   ［共通］
   (1) 本剤投与にあたっては、原則としてあらかじめ絶食させておくこと。
   (2) 本剤投与にあたっては、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておくこと。
   (3) 本剤の使用に際しては、一般の全身麻酔剤と同様、麻酔開始より患者が完全に覚醒するまで、麻酔技術に熟練した医師が、専任で患者の全身状態を注意深く監視すること。集中治療の鎮静に利用する場合においても、集中治療に熟練した医師が本剤を取り扱うこと。
   (4) 本剤投与中は気道を確保し、血圧の変動に注意して呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。
   (5) **汚染防止：本剤は防腐剤を使用しておらず、また脂肪乳剤のため汚染されると細菌が増殖し、重篤な感染症が起こるおそれがあるので以下の点に注意すること[1)]。**
      1) **開封後、無菌的に取り扱い、直ちに使用を開始すること。**
      2) **本剤の投与に使用するチューブ類等も無菌的に取り扱うこと。**
      3) **1プレフィルドシリンジを複数の患者に使用しないこと。1人の患者に対し、1回のみの使用とし、残液は廃棄すること。**
      4) **本剤の投与に使用した注射器、チューブ類及び本剤の残液は手術終了時又は、投与開始12時間後のいずれか早い時点で廃棄すること。また、12時間を超えて投与する場合は、新たな注射器、チューブ類及び本剤を使用すること。**
   ＊(6) 本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。
   ［全身麻酔の導入及び維持の場合］
   (1) 麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。また、本剤投与中は、適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度又は目標血中濃度を調節すること。
   (2) ディプリフューザーTCI機能を用いて投与する際には、ディプリフューザーTCIモジュールが組込まれた市販のシリンジポンプを使用すること。また、ディプリフューザー解説書の記載内容及びポンプの使用方法（取扱説明書）に精通しておくこと。
   ［集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合］
   (1) 本剤投与中は、鎮静レベル及び中枢神経系機能の評価を必要に応じて行い、鎮静に必要な最低投与速度を定めること。
   (2) 本剤投与中は、適切な鎮静深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節すること。
   (3) 本剤投与中は、気管挿管による気道確保を行うこと。
   (4) 人工呼吸からの離脱の過程では、患者の観察を継続し、必要に応じて人工呼吸を行うこと。
   (5) 本剤を長期にわたり投与する場合、特に熱傷、下痢、重度の敗血症患者等の亜鉛欠乏をきたすおそれのある患者においては、必要に応じて亜鉛の補充を行うこと。［エデト酸ナトリウム水和物は亜鉛等の金属イオンとキレートを形成する。］
3. **相互作用**
   併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
・ベンゾジアゼピン系薬物 （ジアゼパム、ミダゾラム等） ・バルビツール酸系薬物 ・全身麻酔剤（亜酸化窒素等） ・局所麻酔剤 ・中枢神経系抑制剤 （麻薬性鎮痛剤等） ・アルコール ・降圧剤 ・抗不整脈剤（β_1遮断剤） （塩酸エスモロール、塩酸ランジオロール等）	麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍出量及び心拍数が低下することがあるので、併用する場合には、投与速度を減速する、目標血中濃度を低くするなど慎重に投与すること。	相互に作用（麻酔・鎮静作用、血圧低下作用、徐脈化）を増強させる。

4. **副作用**
   承認時及び使用成績調査における総症例4,738例中1,369例（28.9%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は注射時疼痛564件（11.9%）、低血圧414件（8.7%）、徐脈161件（3.4%）であった。（再審査終了時、ディプリバン注製剤として）
   (1) **重大な副作用**
      1) **低血圧**（5%以上）：低血圧があらわれることがある。このような場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
      2) **アナフィラキシー様症状**（0.1%未満）：血管浮腫、気管支痙攣、紅斑、低血圧を伴うアナフィラキシー様症状があらわれることがある。
      3) **気管支痙攣**（0.1%未満）：気管支痙攣を起こすことがあるので、本剤の使用にあたっては、緊急時に対応できる準備をし、本剤投与中は観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
      4) **舌根沈下**（0.1～5%未満）、**一過性無呼吸**（0.1～5%未満）：舌根沈下、一過性無呼吸があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、人工呼吸等適切な処置を行うこと。
      5) **てんかん様体動**（0.1～5%未満）：痙攣・反弓緊張等のてんかん様体動があらわれることがある。
      6) **重篤な徐脈**（0.1～5%未満）、**不全収縮**（0.1%未満）：重篤な徐脈、不全収縮があらわれることがある。（本剤には迷走神経抑制作用がないので、迷走神経が亢進した状態あるいは徐脈等を生じる可能性のある薬剤を併用する場合には、麻酔導入前又は維持中、抗コリン剤（例えばアトロピン）の静脈内投与を行う等適切な処置を行うこと。）
      7) **心室頻拍**（0.1%未満）、**心室性期外収縮**（0.1～5%未満）、**左脚ブロック**（0.1%未満）：心室頻拍、心室性期外収縮、左脚ブロックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
      8) **肺水腫**（0.1%未満）：肺水腫があらわれることがある。
      9) **覚醒遅延**（0.1～5%未満）：覚醒遅延があらわれることがあるので、使用に際しては十分な患者管理のできる状態で使用すること。
      10) **横紋筋融解症**（0.1%未満）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

11) **悪性高熱類似症状**（0.1%未満）：原因不明の頻脈、不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋硬直、血液の暗赤色化（チアノーゼ）、過呼吸、ソーダライムの異常加熱・急激な変色、発汗、アシドーシス、高カリウム血症、ミオグロビン尿等を伴う重篤な悪性高熱類似の臨床症状を呈することがあるので十分な観察をし、使用中、これら類似症状を認めた場合は、直ちに適切な処置等を行うこと。

(2) その他の副作用

発現部位	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		徐脈	ST低下
中枢神経系		頭痛	振戦
呼吸器		吃逆	咳嗽
消化器		悪心、口腔内分泌物増加	嘔吐、膵炎
皮膚		発赤、紅斑	
肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇	
泌尿器		腎機能障害、変色尿（白濁、緑尿等）	
精神神経系			多幸症、性欲抑制不能、譫妄
血液		白血球増加、低蛋白血症、低アルブミン血症	
注射部位	注射時疼痛（血管痛）	静脈炎・血栓症	しびれ感
その他			術後発熱、戦慄

5. 高齢者への投与

本剤は主に肝臓で代謝され、尿中に排泄される。一般に高齢者では、肝、腎機能及び圧受容体反射機能が低下していることが多く、循環器系等への副作用があらわれやすいので、投与速度を減速する（例えば、導入時の投与速度を約1/2すなわち本剤約0.025mL/kg/10秒に減速する）、目標血中濃度を低くするなど患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) ヒト胎児へ移行することが報告されているので、妊産婦には投与しないこと。

(2) ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(2) 小児等にはディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法を使用しないこと。[ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法は、全身麻酔の導入及び維持における成人の臨床試験成績に基づいて設定されている。]

(3) 集中治療における人工呼吸中の鎮静においては、小児等には投与しないこと。[因果関係は不明であるが、外国において集中治療中の鎮静に使用し、小児等で死亡例が報告されている。][2)]

8. 過量投与

急速投与又は過量投与により、循環器・呼吸器系の抑制が起こる可能性がある。呼吸器系が抑制された場合には、酸素による人工換気を行うこと。また、循環器系が抑制された場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤を使用すること。

9. 適用上の注意

(1) 投与前：

1) 使用前にプレフィルドシリンジを振盪すること。

2) プレフィルドシリンジのゴム栓部は、使用前にエタノール綿等で清拭すること。

3) エマルジョンに分離を認めた場合には使用しないこと。

4) 投与前に本剤を他の薬剤（5%ブドウ糖注射液を除く）と混合しないこと。本剤を5%ブドウ糖注射液（ガラス製容器）で希釈する時の希釈率は5倍を超えないこと（プロポフォール濃度2mg/mL以上）。希釈は投与直前に無菌的に行い、6時間以内に使用すること。なお、本剤の希釈液の投与速度の設定には注意すること。

5) プレフィルドシリンジをシリンジポンプで使用する場合、本シリンジが使用可能な設定であることを確認すること。

6) ポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、可塑剤であるDEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate；フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕が製剤中に溶出することが報告されているので、DEHPを含まない輸液セット等を使用することが望ましい。

(2) 投与経路：

本剤は静脈内のみに投与すること。注射時にみられる血管痛は、前腕、前肘窩の比較的太い静脈へ注射することにより、最小限に抑えることができる。

(3) 投与時：

1) 注射部位の近位で三方活栓を介して、乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、ブドウ糖加乳酸リンゲル液とともに本剤を投与してもよい。
なお、本剤は脂肪乳剤を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性がある。その場合、必要な投与量が確保されず麻酔覚醒等が生じる可能性があるので注意すること。

2) 本剤（プレフィルドシリンジ）をTCI機能を用いない方法で持続投与する場合には、投与速度を調節するため、シリンジポンプ等を使用すること。

3) 微生物ろ過フィルターを用いて本剤を投与しないこと。[エマルジョンが破壊されることがある。]

4) 本剤（プレフィルドシリンジ）を用手により投与する際、患者とシリンジ間のラインを使用しない場合は、逆流等を防止するためにラインを閉じること。

10. その他の注意

(1) 外国で、本剤とアルフェンタニール（麻薬性鎮痛剤）を併用すると、アルフェンタニールの血中濃度が上昇する[20.2%±12.6（SD）、11例]との臨床報告がある。

(2) サルにおいてバルビタール身体依存交差能、弱い身体依存形成能及び明らかな強化効果を有することが示されている。

(3) 外国において、本剤の血管外漏出により局所疼痛、腫脹、血腫及び組織壊死が報告されている。

＊(4) 外国で、集中治療における人工呼吸中の鎮静の目的で、本剤の投与を受けた重篤な患者において、因果関係は確立していないが、代謝性アシドーシス、横紋筋融解症、高カリウム血症、Brugada症候群に類似した心電図変化（右側胸部誘導（V1～V3）のcoved型ST上昇）、心不全が極めてまれに発現し、数例が死亡に至ったという報告がある。これらの症状を発現した患者の背景として、組織への酸素供給の低下、重大な神経学的な障害（頭蓋内圧亢進等）や敗血症、血管収縮剤・ステロイド・強心剤・本剤の高用量投与が報告されている。

(5) 重篤な症例で多剤を併用している場合、重度の肝機能異常があらわれる可能性がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度[3),4)]

日本人健常成人男子6例に1.0、2.0及び2.5mg/kgを単回静脈内ボーラス投与したとき、プロポフォールの体内動態は3-コンパートメントモデルに適合し、全血中濃度は3相性に減衰した。各相の半減期は2.6分（$t_{1/2}\alpha$）、51.0分（$t_{1/2}\beta$）及び365分（$t_{1/2}\gamma$）であった。中央コンパートメントにおける分布容積及び定常状態時の分布容積はそれぞれ26L及び317Lであった。全身クリアランス（CL_{TB}）値は1.62L/分であった。1～2.5mg/kgの用量範囲で、血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）が用量に比例して増加することが示された。また、薬物動態パラメータに明らかな性差はみられなかった（外国人の成績）。

2. 代謝及び排泄[5)]

成人患者8例に平均2.6mg/kgを単回静脈内ボーラス投与した場合、投与後24時間までにプロポフォール及び1,4キノール体のグルクロン酸抱合体ならびに1,4キノール体の硫酸抱合体として投与量の68.3%が尿中に排泄された。

3. 蛋白結合率[6)]

外国人患者にプロポフォールを2.5mg/kg用量で単回静脈内ボーラス投与したとき、投与後10及び120分後の蛋白結合率は約97～99%であった。

4.　**高齢者における薬物動態（外国人の成績）**[6),7),8)]

プロポフォールの体内動態について、高齢者のV_1及びCL_{TB}が若齢者に比して僅かに（20～25%）低くなることが報告されている。一方、高齢者では薬力学的な変化よりもむしろ、上記の体内動態の差により、必要とされる用量が低くなることが報告されている。しかしながら、高齢者にディプリフューザーTCIシステムを適用したとき、より低い目標血中濃度が設定され、かつ適切な麻酔深度を得るために目標血中濃度が調節されることで、ディプリフューザーTCIシステムは広範な年齢層でほぼ類似した予測性能を示すことが確認されている。

5.　**腎障害患者における薬物動態（外国人の成績）**[9),10)]

腎障害患者群及び正常な腎機能を有す患者群にプロポフォールを単回静脈内ボーラス投与あるいは静脈内持続投与したとき、薬物動態パラメータに統計的有意差は認められなかった。

6.　**肝障害患者における薬物動態（外国人の成績）**[11),12)]

肝硬変患者群及び正常な肝機能を有す患者群にプロポフォールを単回静脈内ボーラス投与あるいは静脈内持続投与したとき、薬物動態パラメータに両群間で統計的有意差は認められなかった。

7.　**心血管機能の影響（外国人の成績）**[13),14)]

ディプリフューザーTCIシステムの予測性能は3.3～6.3L/分程度の心拍出量の変動に影響を受けないことが示されている。しかしながら、プロポフォールのクリアランスは肝血流量に依存するため、心疾患や開心術等により心拍出量がさらに減少した場合には、肝血流量が減少し、プロポフォールのCL_{TB}が影響を受ける可能性がある。

【臨床成績】

1.　**全身麻酔の導入及び維持**[15),16),17),18),19),20),21)]

(1)　ディプリフューザーTCI機能を用いない投与方法

1)　麻酔導入

麻酔導入試験では709例について評価された。患者の全身状態を観察しながら、0.5mg/kg/10秒の速さで投与したとき、安全で速やかな就眠が得られ、有効率（意識の消失を認めた）は100%（709/709）であった。用量確認試験における本剤の平均就眠量は2.21±0.39mg/kgで、平均46秒で意識の消失が得られた。比較試験において本剤の有用率は有用以上で99.2%（124/125）であった。

2)　麻酔維持

麻酔維持試験では433例について評価された。有効率（手術が支障なく施行された）は99.8%（432/433）であった。用量確認試験における本剤の至適投与速度は、4～10mg/kg/時であった。麻酔終了後、開眼までに要した時間は平均で7.6分であった。比較試験において本剤の有用率は、有用以上で97.2%（69/71）であった。

3)　安全性

麻酔導入・維持試験では安全性が評価された1,167例中240例（20.6%）に269件の副作用が認められた。主な副作用は注射時疼痛12.4%、発赤・紅斑5.1%、低血圧1.3%、吃逆0.9%、徐脈0.7%、静脈炎0.5%であった。臨床検査値は、1,167例中60例（5.1%）に異常を認め、その主なものは、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、γ-GTP、総ビリルビン異常であった。

プレフィルドシリンジの使用経験試験では38例中12例（31.6%）に13件の副作用が認められ、主な副作用は低血圧28.9%であった。

(2)　ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法[22)]

ディプリフューザーTCIの使用経験試験では55例について評価された。有効率（手術が支障なく施行された）は100%（55/55）であった。就眠時の平均目標血中濃度は3.15μg/mLで、平均1.8分で意識の消失が得られた。また、維持期の平均目標血中濃度は2.80μg/mLであった。麻酔終了後、開眼までに要した時間は平均で11.4分であり、開眼時の平均実測血中濃度は1.08～1.91μg/mLであった。予測血中濃度と実測血中濃度の関係を図1に示した。

安全性が評価された55例中33例（60.0%）に38件の副作用が認められた。副作用は低血圧49.1%、徐脈9.1%、血管痛7.3%、期外収縮1.8%、γ-GTP上昇1.8%であった。

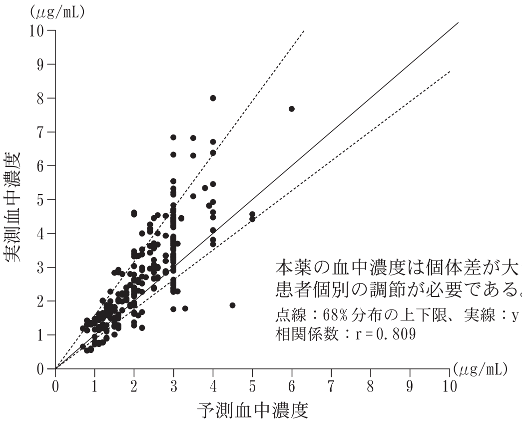


図1

(3)　投与法別の累積投与量[23)]

体重70kg、投与時間120分、TCI機能を用いる投与方法では目標血中濃度を3.15μg/mL、3分後に2.80μg/mLに設定、TCI機能を用いない投与方法では導入量2.08mg/kgを40秒かけて投与し、1分後に平均投与速度5.85mg/kg/時で維持した場合の投与量を示すコンピュータシミュレーションは、図2の通りであり、総投与量は同様であった。

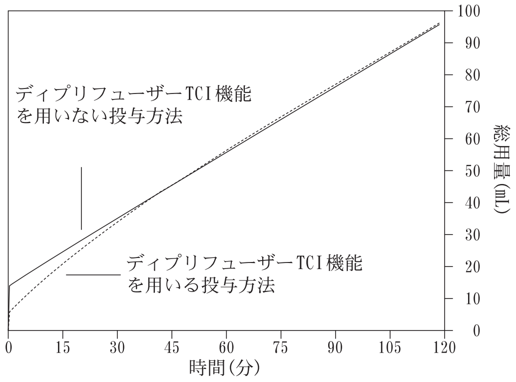
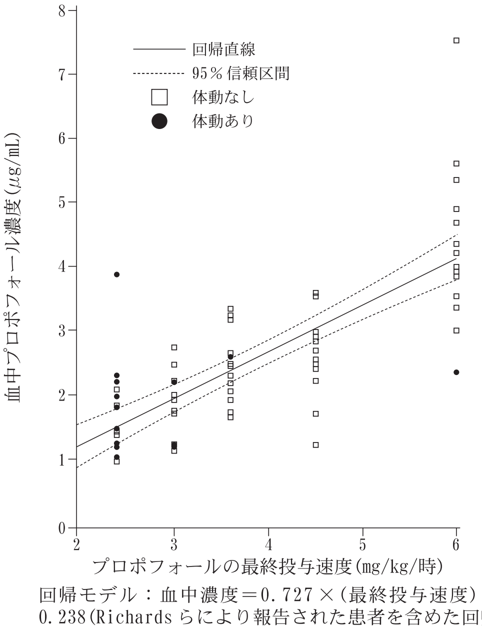


図2

(4)　本薬の体内動態の変動[24),25)]

Rafteryらは、全身麻酔による鼠径部体表面手術施行患者61名を5群（10、7.5、6、5、4mg/kg/時の5種類の初期投与速度）に割付し、それぞれ3段階で投与速度を減速し、入刀時の体動の有無及び最終投与速度時（6、4.5、3.6、3、2.4mg/kg/時）における血中プロポフォール濃度を測定した（図3）。ディプリフューザーTCI機能を用いない投与方法においても、プロポフォールの体内動態には患者間に変動が見られた。



回帰モデル：血中濃度＝0.727×（最終投与速度）－0.238(Richardsらにより報告された患者を含めた回帰直線と95％信頼区間も併せて表示）

図3

2. **集中治療中の鎮静**[26),27)]

集中治療中の鎮静試験では116例について評価された。有効率は99.1%（115/116）であった。用量設定試験における本剤の至適投与速度は0.3〜3.0mg/kg/時であり、比較試験において本剤の有用率は100%（25/25）であった。

121例中10例（8.3%）に12件の副作用が認められた。主な副作用は低血圧7例（5.8%）であった。臨床検査値は、121例中4例（3.3%）6件に異常を認めた（AST（GOT）、Al-P、LDH、総ビリルビン、中性脂肪）。

3. **麻酔方法**

国内の成人を対象とした臨床試験で、一般的に行われた麻酔方法は次の通りである。

(1) **ディプリフューザーTCI機能を用いない投与方法**

1) **麻酔導入**

本剤を0.05mL/kg/10秒（プロポフォールとして0.5mg/kg/10秒）の速さで静脈内に投与し、患者には"1, 2, 3・・・"と数を読ませ、就眠した時点で本剤の投与を中止した。本剤0.20〜0.25mL/kg（プロポフォールとして2.0〜2.5mg/kg）の用量で就眠した。導入後は直ちに本剤による麻酔維持を開始した。

2) **麻酔維持**

就眠後、筋弛緩を得て、気管挿管し、酸素（約30〜100%）又は酸素・亜酸化窒素混合ガスで調節呼吸を行った。麻酔維持では、シリンジポンプを用いて本剤を静脈内に投与した。投与速度は最初の10分間は1.0mL/kg/時（10mg/kg/時）とし、その後は10分毎に0.8mL/kg/時（8mg/kg/時）、0.6mL/kg/時（6mg/kg/時）と漸次減量し、その後は患者の臨床兆候に合わせ、投与量（投与速度）を増減し、最小有効量で手術に適した麻酔状態を維持するよう調節した。手術に適した麻酔状態は、本剤0.4〜1.0mL/kg/時（プロポフォールとして4〜10mg/kg/時）の用量で得られた。

本剤は鎮痛作用が無いので麻薬性鎮痛剤、脊椎麻酔、又は硬膜外麻酔等を併用した。また、必要に応じ筋弛緩剤を併用した。

(2) **ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法**

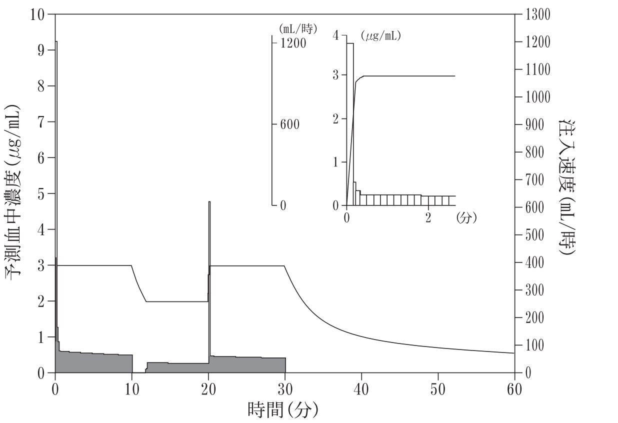
目標血中濃度3.0μg/mLで静脈内に投与を開始し、患者には"1, 2, 3・・・"と数を読ませ、就眠するまで目標血中濃度は変更しなかった。投与開始3分後に就眠が得られない時は1分毎に1.0〜2.0μg/mLずつ上げた。就眠は3.0〜6.0μg/mLで得られた。就眠後、筋弛緩を得て、気管挿管し、酸素・亜酸化窒素混合ガスで調節呼吸を行った。その後は患者の臨床兆候に合わせ、目標血中濃度を増減し、最小有効目標血中濃度で手術に適した麻酔状態を維持するよう調節した。手術に適した麻酔状態は、目標血中濃度2.0〜5.0μg/mLで得られた。

本剤は鎮痛作用が無いので麻薬性鎮痛剤を併用した。また、必要に応じ筋弛緩剤を併用した。

(3) **TCIポンプによる投与速度調節の概念図**

シミュレーションを図4に示す。

以下の条件下で投与を開始すると、ポンプは最高1200mL/時の速度で予測血中濃度が目標血中濃度に到達するまで薬剤を注入する（本シミュレーションの場合、約10秒間）。その後、予測血中濃度が目標血中濃度の設定値付近で維持されるよう逐次注入速度が変更される。



シミュレーション条件

体重 70kg
年齢 40歳
投与開始から10分間：3μg/mL
その後の10分間：2μg/mL
その後の10分間：3μg/mL
投与開始から30分でTCI投与を停止。

図4

4. **集中治療中の鎮静の投与方法**

国内の成人を対象とした臨床試験で、一般的に行われた集中治療中の鎮静の投与方法は次の通りである。

本剤を0.03mL/kg/時（プロポフォールとして0.3mg/kg/時）の速さで静脈内に持続注入し、5分間持続した。その後は患者の状態を観察しながら、最小有効量で［Ramsay score 3］（言葉による指示に反応）を目標とし、鎮静レベルをプロポフォール投与速度で調節した。鎮静レベルは、本剤0.03〜0.3mL/kg/時（プロポフォールとして0.3〜3.0mg/kg/時）の用量で得られた。本剤は鎮痛作用がないので、非麻薬性鎮痛剤又は硬膜外麻酔を併用した。

【薬効薬理】

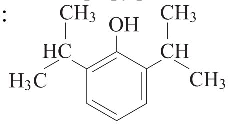
1. 静脈内投与における50%催眠量（HD_{50}）は12.9mg/kg、50%致死量（LD_{50}）は57.9mg/kgで治療指数（LD_{50}/HD_{50}）は4.5であった（マウス）。
2. 本剤は速やかに麻酔を導入し、HD_{50}値の約2倍量を投与した場合の麻酔時間は約5分であり、麻酔後の回復時間も約3分と速やかな回復性が認められた（マウス）[28)]。
3. 麻酔維持中の呼吸・循環器系や維持麻酔後の回復性に特に異常はみられず、本剤の麻酔維持への適応性が認められた（ネコ、ラット）。
4. 本剤は用量依存的に脳波を低振幅速波から、平坦脳波へ変化させた（ネコ）[29)]。
5. 本剤の反復投与による麻酔時間の延長はチオペンタールより明らかに軽微であった（マウス）[28)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プロポフォール（Propofol）（JAN）

化学名：2,6-Diisopropylphenol

構造式：



分子式：$C_{12}H_{18}O$

分子量：178.27

性状　：本品は無色〜微黄色澄明の液で、特異なにおいがある。エタノール（99.5）、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル及びヘキサンに極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

MRI画像診断などの磁気の影響を受ける環境下において、本剤の識別タグの情報が消去され、ディプリフューザーTCI機能を用いた投与ができなくなるとの報告がある。

また、識別タグに水分が浸透することにより、識別タグの情報が認識されず、ディプリフューザーTCI機能を用いた投与ができなくなるとの報告がある。

【包装】

1%ディプリバン注ーキット：20mLプレフィルドシリンジ（1キット）
50mLプレフィルドシリンジ（1キット）

【主要文献】

1) Bennett, S.N., et al.：New Eng. J. Med., 333(3), 147, 1995
2) Parke, T.J., et al.：Br. Med. J., 305(6854), 613, 1992
3) 新宮　興　他：麻酔, 39, 219および685, 1990
4) Kay, N.H., et al.：Br. J. Anaesth., 58, 1075, 1986
5) 中尾正和　他：麻酔と蘇生, 29(1), 77, 1993
6) Kirkpatrick, T., et al.：Br. J. Anaesth., 60, 146, 1988
7) Dyck, B.J., et al.：Semin. Anesth., 11, 2, 1992
8) Swinhoe, C. F., et al.：Anaesthesia, 53(Suppl.1), 61, 1998
9) Morcos, W.E., et al.：Postgrad. Med. J., 61(Suppl.3), 62, 1985
10) Ickx, B., et al.：Br. J. Anaesth., 81, 854, 1998
11) Servin, F., et al.：Anesthesiology, 69, 887, 1988
12) Servin, F., et al.：Br. J. Anaesth., 65, 177, 1990
13) Barvais, L., et al.：J. Cardiothorac. Vasc. Anesth., 10(7), 877, 1996
14) Servin, F., et al.：Anesthesiology, 78, 657, 1993
15) 釘宮豊城　他：麻酔と蘇生, 29(1), 3, 1993
16) 風間富栄　他：麻酔と蘇生, 29(1), 11, 1993
17) 村川雅洋　他：麻酔と蘇生, 29(1), 23, 1993
18) 釘宮豊城　他：麻酔と蘇生, 29(1), 33, 1993
19) 盛生倫夫　他：麻酔と蘇生, 29(1), 45, 1993
20) 真下　節　他：麻酔と蘇生, 29(1), 57, 1993
21) 風間富栄　他：麻酔と蘇生, 34(2), 109, 1998
22) 風間富栄　他：麻酔と蘇生, 34(2), 121, 1998
23) 社内資料（ディプリフューザーTCI機能を用いる方法と従来投与法の比較, 2001）
24) Raftery, S., et al.：Br. J. Anaesth., 66, 566, 1991
25) Richards, M.J., et al.：Br. J. Anaesth., 65, 157, 1990
26) 磨田　裕　他：麻酔と蘇生, 32(2), 95, 1996
27) 妙中信之　他：麻酔と蘇生, 32(2), 105, 1996
28) Glen, J.B.：Br. J. Anaesth., 52, 731, 1980
29) Tomoda, K., et al.：Br. J. Anaesth., 71, 383, 1993

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

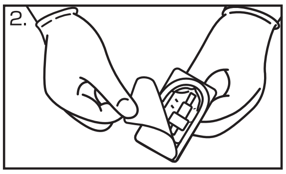
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
＊＊〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
フリーダイヤル 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

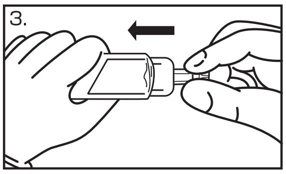
―― 組立方法 ――

1. トレイからシリンジ本体を取り出し、振とう後、シリンジキャップを取り外します。
アルコール綿にてゴム栓を清拭して下さい。

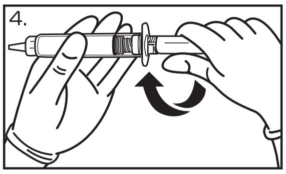
2. ルアーコネクターをパッケージから取り出し、針先キャップをルアーコネクターから取り外して下さい。



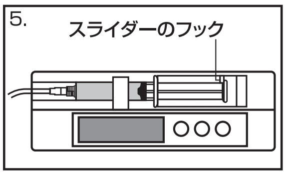
3. プレフィルドシリンジのゴム栓部にルアーコネクターの針をまっすぐ強く刺し込んで下さい。



4. プランジャーロッドを右回転させ、プレフィルドシリンジのネジ部に止まるまで回転させ、接続して下さい。



5. シリンジポンプに装着する際には、プランジャーロッドをスライダーのフックに確実にセットして下さい。（正しくセットされていない場合、“サイフォニング（自然落下による急速注入）”や“逆流”が起こる恐れがあります。）



Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 1995

製造販売元
＊＊アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

PI710カ

DPFS
CH51M